

Лечение папилломовирусной инфекции уrogenитального тракта с использованием человеческого лейкоцитарного интерферона альфа

Федотов В.П., Дюдюн А.Д., Горбунцов В.В., Семенуха К.В.

Днепропетровская государственная медицинская академия

ЛІКУВАННЯ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ УРОГЕНІТАЛЬНОГО ТРАКТУ З ВИКОРИСТАННЯМ ЛЮДСЬКОГО ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ІНТЕРФЕРОНУ АЛЬФА.

Федотов В.П., Дюдюн А.Д., Горбунцов В.В., Семенуха К.В.

Препаратом Альфаферон (по 6 ін'єкцій підшкірно впродовж трьох тижнів) проліковано 10 жінок з гострокінцевими кондиломами, обумовленими ВПЛ 6/11 типу, з повним одужанням у 100 % пацієнток, нормалізацією імунного статусу, негативацією ДНК ВПЛ у досліджуваних тканинах. Ускладнень і побічних явищ не зареєстровано. Рецидиви у більшості хворих були відсутні.

TREATMENT OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION OF THE UROGENITALIC TRACT USING HUMAN LEUKOCYTIC INTERFERON ALPHA

Fedotov V.P., Dyudyun A.D., Gorbuntsov V.V., Semenukha K.V.

10 women with pointed condylomata caused by HPV of 6/11 type have been treated by Alphaferon (6 subcutaneous injections during 3 weeks) with complete convalescence of 100 % patients, normalization of immune status and negative reaction HPV DNA in the tissue having been investigated. Complications and side effects have not been registered. Relapses at most patients have been lacking.

По данным многочисленных исследований, заболеваемость папилломовирусной инфекцией как в Украине, так и во всем мире ежегодно увеличивается [1, 2]. Проблема диагностики и, особенно, лечения этой инфекции привлекает внимание врачей различных специальностей: дерматологов, гинекологов, урологов, онкологов, патоморфологов, иммунологов, вирусологов. Объясняется это высокой контагиозностью и наблюдающейся тенденцией роста частоты данного заболевания, а также способностью некоторых типов вируса папилломы человека (ВПЧ) инициировать злокачественные процессы. Последнее, в основном, касается генитальных проявлений папилломовирусной инфекции [3, 4].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к семейству паповавирусов, к группе ДНК-содержащих вирусов с двухцепочечной ДНК [5, 6]. Эти вирусы содержат капсидные белки трех типов и комплексы замкнутой кольцевидной ДНК с клеточными гистонами. Нуклеино-

вая кислота, выделенная из многих вирусов, обладает инфекционными и трансформирующими свойствами. Репродукция ВПЧ происходит в ядре, где синтезируется его ДНК.

ВПЧ обладает эпителиотропностью и обнаруживается в коже, а также в слизистой оболочке рта, конъюнктиве, пищеводе, бронхах, прямой кишке, половых органах.

В литературе имеются сведения о том, что внедрение ВПЧ происходит на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых оболочек (базальный слой) [7]. Результатом этого внедрения является пролиферация клеток, но без продукции вирусных частиц, поскольку пролиферирующие клетки эпителия не способны поддерживать полный жизненный цикл вирусов. Полная репликация ВПЧ происходит только в высокоспециализированных клетках многослойного плоского эпителия [8-10]:

- зернистые, шиповатые клетки кожи;
- поверхностные эпителиоциты слизистой шейки матки.

В настоящее время у человека описано более 70 различных папилломавирусов, характеризующихся тканевой и видовой специфичностью. Различные типы ВПЧ связаны с различными видами поражений. Установлено, что с урогенитальной областью ассоциированы определенные типы ВПЧ. Выделяются разновидности ВПЧ [11, 12]:

- низкого онкологического риска [6, 11, 42, 43, 44];
- среднего онкологического риска [31, 33, 35, 51, 52, 58];
- высокого онкологического риска [16, 18, 45, 36].

Папилломавирусы – это единственная группа вирусов, для которой доказано, что они индуцируют образование опухолей у человека в естественных условиях, и получено множество данных о перерождении папиллом в карциному. Онкогенная потенция человеческих папилломавирусов имеет большое значение особенно потому, что заболевание возникает у больных с иммуносупрессией [13, 14].

J. Handley и W. Dinsmore [15] предложили классификацию клинических форм ВПЧ-инфекции; клинические формы включают:

- бородавки (кондиломы, плоские кондиломы, вульгарные бородавки);
- симптоматические формы (койлоцитоз, дискератоз);
- субклинические формы (бессимптомные – на ранних стадиях койлоцитоз, дискератоз, при отсутствии дисплазии: плоские бородавки);
- латентные формы.

В подавляющем большинстве случаев манифестные формы ВПЧ-инфекции сочетаются с другими заболеваниями, передаваемыми половым путем:

- хламидиоз;
- микоплазмоз;
- цитомегаловирусная и герпетическая инфекция;
- дисбиотические состояния.

Это приводит к хронизации процесса, формированию стойких, как правило, уже неспецифических воспалительных изменений со стороны мочеполовой сферы и вызывает значительные трудности в проведении терапевтических мероприятий [16-18].

Больных ВПЧ-инфекцией следует предупреждать о том, что они являются контагиозными для половых партнеров, в связи с чем на период лечения они должны использовать барьерный метод контрацепции [19, 20].

Клинические проявления ВПЧ-инфекции гениталий весьма разнообразны; в настоящее время их подразделяют на:

- остроконечные кондиломы;
- папиллярные разновидности кондилом (с выраженным экзофитным ростом);
- плоские и инвертированные (внутриэпителиальные) кондиломы с эндофитным ростом.

Последний вариант (синоним – «субклиническая ВПЧ-инфекция») является наиболее сложным в диагностическом плане, поскольку отсутствуют выраженные микроскопические изменения эпителия. В этом случае для определения четких границ поражения требуются специальные скрининговые приемы.

Своеобразным вариантом остроконечных кондилом является бовеноидный папулез и гигантская кондилома Бушке–Левенштейна. Остроконечные кондиломы представляют собой фиброэпителиальные образования на поверхности кожи и слизистых, с тонкой ножкой или широким основанием в виде единичного узелка или множественных эпителиальных выростов, напоминающих петушиные гребни или цветную капусту. Диагностика крупных кондилом затруднений не вызывает. Генитальные кондиломы локализуются, в основном, в местах мацерации:

- у женщин – малые половые губы, влагалище, шейка матки, устье уретры, область ануса, кожные покровы;
- у мужчин – в области крайней плоти, на головке полового члена, в периаанальной области, реже – эндоуретрально.

Инкубационный период заболевания колеблется от 1 до 12 месяцев.

Одной из клинических разновидностей ВПЧ-инфекции являются бовеноидные папулы, связанные с ВПЧ-16, иногда пигментированные, расположенные на коже и слизистых оболочках половых органов, чаще напоминающие обычные бородавки или себорейный кератоз. Как правило, они встречаются у молодых людей (около 30 лет) и могут сочетаться с герпетической инфекцией, остроконечными кондиломами. В противоположность болезни Боуэна, бовеноидные папулы являются доброкачественными и спонтанно регрессируют, хотя изредка могут принимать злокачественную форму; течение бессимптомное [21, 22]. Некоторые авторы к этой группе заболеваний относят верруциформную эпидермодисплазию Левандовско-

го—Лютца.

Диагностировать ВПЧ-инфекцию у большинства больных можно на основании данных анамнеза и типичной клинической картины заболевания, поскольку кондиломы видны невооруженным глазом. При поражении влагалища и шейки матки необходимо использовать наиболее простой метод диагностики — тестирование по Папаниколау (Пап-тест), а затем, при необходимости, гибридизацию *in situ* и гистологическое исследование биоптатов.

Для диагностики ВПЧ-инфекции важно проведение гистологических исследований, с помощью которых можно видеть цитопатический эффект ВПЧ. Используются для диагностики ВПЧ-инфекции полимеразные цепные реакции (ПЦР) с образцами мочи как альтернативы тестированию образцов из шейки матки. Наряду с этим используется гнездовая ПЦР в одной пробирке и типоспецифическая гибридизация нуклеотидов. Метод ПЦР чаще используется для диагностики малосимптомных или бессимптомных форм ВПЧ-инфекции.

Антигены ВПЧ удается выявить в тканях остроконечных кондилом:

- иммунохимическими методами — в 71,4 % случаев;
- методом гибридизации — в 96,5 %;
- с помощью ПЦР — в 100 % случаев.

Эффективность ДНК-гибридизации не превышает эффективности гистологического исследования, но позволяет выявить пациентов с высокой степенью риска ВПЧ-инфекции.

В настоящее время специфических препаратов для лечения ВПЧ-инфекции не существует. Ранее применяли аутовакцины, интерфероны и их индукторы. Применяется человеческий лейкоцитарный интерферон в виде мази, введения под очаг кондиломы. Однако эффективность этого лечения низкая. Поэтому используются комбинированные методы (противовирусные, антипролиферативные и иммуномодулирующие средства) и препараты, способствующие разрушению опухолей.

Местные методы включают деструктивные методы [23–25]:

а) физические:

- хирургические;
- электрохирургические;
- криотерапия;
- лазеротерапия;

б) химические:

- азотная кислота;

- трихлоруксусная кислота;
- солкодерм;

в) цитотоксические:

- подофиллин;
- подофиллотоксин;
- 5-фторурацил.

Наше внимание привлек препарат Альфаферон — натуральный лейкоцитарный интерферон-α (по 3 млн. МЕ в 1 ампуле), состоящий из 18 физиологических подтипов интерферона-α. Рекомбинантный интерферон-α состоит из одного рекомбинантного подтипа интерферона-α. Благодаря натуральному происхождению и содержанию 18 физиологических подтипов интерферона-α, препарат Альфаферон оказывает максимально полное иммунобиологическое воздействие — в отличие от однокомпонентных нефизиологических интерферонов. Препарат хорошо переносится больными; побочные эффекты после применения Альфаферона встречаются крайне редко, и они менее выражены. Следует отметить, что он не обладает иммуногенностью и токсичностью. Этапы очистки Альфаферона позволяют обеспечить адекватную инактивацию и удаление всех вирусов, что гарантирует высокую безопасность препарата.

Интерфероны являются эндогенными гликопротеинами, которые обладают иммуностимулирующими и иммуномодулирующими свойствами. Естественный человеческий интерферон-α:

- защищает клетки от цитопатических эффектов, вызванных вирусом;
- контролирует клеточную пролиферацию;
- стимулирует активность макрофагов в отношении фагоцитоза и уничтожения микроорганизмов;
- способствует гуморальному и клеточному иммунитету.

Показаниями к применению являются [26, 27]:

- гепатит В;
- хронический гепатит С;
- остроконечные кондиломы.

Под наблюдением находилось 10 женщин в возрасте от 18 до 30 лет с диагнозом: Остроконечные кондиломы. В ходе исследования у всех пациенток были исключены дисплазии и злокачественные новообразования шейки матки. Исследования соскобов эпителия с пораженной области методом ПЦР выявили присутствие ВПЧ 6/11 типов. Качественное дифференциальное обнаружение ДНК ВПЧ осуществляли с помощью наборов реагентов «Ви-

панол 6/11» НПФ «Литех», Москва, лицензия № 42(2001-0674-0474). Для верификации диагноза также использовали методы цитологической, микроскопической и кольпоскопической диагностики.

Препарат назначали подкожно по 1 мл (3 млн МЕ) три раза в неделю, 2 недели, всего 6 инъекций.

Местную деструктивную терапию не проводили для более объективной оценки эффективности Альфаферона.

Следует отметить, что уже на второй неделе лечения более мелкие кондиломы подсыхали и отторгались, а к концу третьей недели большинство кондилом исчезло, оставались только наиболее крупные; однако они сморщивались и постепенно регрессировали уже после окончательного лечения (к 5-6-й неделе).

Проведенное исследование иммунологического статуса у больных, инфицированных ВПЧ, выявило:

- достоверное высокое содержание лимфоцитов, по сравнению с их количеством в крови у здоровых доноров ($42,9 \pm 3,5 \times 10^9/\text{л}$ и $36,3 \pm 2,4 \times 10^9/\text{л}$ и $1,17 \pm 0,02 \text{ Г/л}$, $p < 0,05$);

- низкие значения хелперно-супрессорного индекса, который у всех пациенток превышал соответствующее значение у здоровых лиц ($2,02 \pm 0,24$ и $1,62 \pm 0,07$, соответственно).

Изменения со стороны В-звена иммунитета были слабо выражены.

Через 3 месяца после окончания лечения иммунологическая картина у всех пациенток нормализовалась. Несколько повышенным оставался индекс $CD4^+/CD8^+$ ($1,82 \pm 0,29$ против $1,62 \pm 0,07$), однако различия были статистически не значимы ($p < 0,05$).

Согласно результатам ПЦР, предложенная

ЛИТЕРАТУРА

1. Шипулин В.П. Натуральный лейкоцитарный интерферон альфа в лечении хронического гепатита: европейский клинический опыт / В.П. Шипулин // Здоров'я України. – 2009. – № 5 (210). – С. 1-3.
2. Viscomi G.C. Human Leukocyte Interferon Alpha: Structure, Pharmacology, and Therapeutic Applications / G.C. Viscomi, M. Grimaldi, E. Palazzini, S. Silvestri // Acta Wassermann. S.P.A., Via Ragazzi Del. – 1999. – No 5. – P. 40133.
3. Ланіньскі Т.В. Людський лейкоцитарний інтерферон-альфа (IFN-A N3) у лікуванні

методика лечения способствует более быстрой элиминации вируса папилломы человека у больных. У 82,6 % женщин, получавших Альфаферон, через 3 месяца после начала терапии ДНК ВПЧ в исследуемых тканях не определялась.

Необходимо учитывать, что полного удаления ВПЧ из организма достичь очень трудно, т. к. инфекция длительно персистирует и не проявляет себя как в клиническом, так и при лабораторном исследовании. Большой процент ВПЧ-негативных пациентов может служить косвенным показателем высокой вирус-элиминирующей активности Альфаферона.

Эффективность терапии в отдаленном периоде, по данным ПЦР, через 6 и 9 месяцев в группе больных, получавших Альфаферон, составила 95 %.

Одним из основных критериев эффективности лечения папилломавирусной инфекции считается частота рецидивирования заболевания. Наблюдение за пациентками в течение последующих 9 месяцев показало, что в группе больных, получавших Альфаферон, рецидивы отсутствовали в 91,4 % случаев.

Переносимость препарата была хорошей, лишь у трёх пациенток в начале лечения были отмечены «гриппоподобные» симптомы, что характерно для данного препарата, и они предусмотрены инструкцией. Это не потребовало отмены препарата, лечение было продолжено без каких-либо симптомов побочного действия.

Вывод: терапия папилломавирусной инфекции половых органов Альфафероном является эффективной, способствует регрессу остроко- нечных кондилом, профилактике рецидивов заболевания, при этом хорошо переносится больными и удобна в применении.

- хворих на хронічний гепатит С / Т.В. Ланіньскі, М.М. Домбровська, Р. Флісяк // Twoje Zdrowie. – 2008. – № 1. – С. 45-48.
4. Назначение комбинированной терапии лейкоцитарным интерфероном-α и рибавирином пациентам с хроническим гепатитом С и низкой толерантностью к неглицированным интерферонам / L.E. Adinolfi, E. Durante-Mangoni et al. // Internal Medicine and Hepatology. – 2009. – No 281. – С. 52-56.
5. Anal and penile condylomas in HIV-negative and HIV-positive men: clinical, histological and virological characteristics correlated to thera-

- peutic outcome / G. von Krogh, A. Wikstrom, K. Syrjanen, S. Syrjanen // *Acta Dermatol.-venereol.* – 1995. – Vol. 75, No 6. – P.470-474.
6. Arany I. Interferon response depends on vital transcription in human papillomavirus-containing lesions / I. Arany, A. Goel, S.K. Tying // *Anticancer Res.* – 1995. – Vol. 15, No 68. – P. 2865-2869.
 7. Калюжная Л.Д. Хвороби шкіри обличчя, слизової оболонки ротової порожнини та червоної облямівки губ / Л.Д. Калюжная, Г.Ф. Білоклицька. – К.: Грамота, 2007. – 271 с.
 8. Айзатулов Р.Ф. Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Р.Ф. Айзатулов. – К., 2003. – 128 с.
 9. Armstrong D.K. Combined therapy trial with interferon alpha-2a and ablative therapy in the treatment of anogenital warts / D.K. Armstrong, R.D. Maw, W. Dinsmore // *Genitowin Med.* – 1996. – Vol. 72, No 2. – P.103-107.
 10. Associazione di interlenchina-2 ed interferone-alpha nel trattamento della condilomatosi della cervice uterina / R. Zarcone, P. Bellini, G. Cardone, E. Barletta, G. Vicinanza // *Vinerva nynecol.* – 1996. – Vol. 48, No 3. – P.111-113.
 11. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / С.И. Роговская, В.Н. Приленская, Е.А. Межевитинова, М.Н. Костава // *Вестн. дерматол. венерол.* – 1998. – № 6. – С. 48-51.
 12. Concurrent HPV infection in oral and genital mucosa / G. Badaracco, A. Venuti, A. Di Zonardo et al // *L. Oral Pathol. Med.* – 1998. – Vol. 27, No 3. – P. 130-134.
 13. Recombinant interferon beta gel as an adjuvant in the treatment of recurrent genital warts / G. Gross, T. Rogozinski et al // *Dermatology.* – 1998. – Vol. 196, No 3. – P. 330-334.
 14. Papillomavirus-induced genital warts in a girl: management by surgery and immunomodulating therapy / R. Trobs, G. Metzner, T. Friedrich et al // *Pediatr. Surg. Int.* – 1998. – Vol. 13, No 4. – P. 301-303.
 15. Handley J. Treatment of anogenital warts / J. Handley, W. Dinsmore // *Review J. European Acad. Dermatol. Venerol.* – 1994. – Vol. 3. – P. 251-265.
 16. Common association of HPV 2 with anogenital warts in prepubertal children / J. Handley, E. Hanks, K. Armstrong et al // *Pediatr. Dermatol.* – 1997. – Vol. 14, No 5. – P. 339-343.
 17. History of genital warts in 10.838 women 20 to 29 years of age from the general population / C. Munk, E. Svare, P. Poll et al // *Sex. Transm. Dis.* – 1997. – Vol. 24, No 10. – P. 567-572.
 18. Antibodies against human papillomavirus type 6 capsids are elevated in men with previous condylomas / A. Wikstrom, Eklund, G. von Krogh et al // *APMIS.* – 1997. – Vol. 105, No 11. – P. 884-888.
 19. Манухин И.Б. Вагинальная эктопатология и факторы местного иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией шейки матки / И.Б. Манухин, Г.Н. Минкина, Л.А. Азико-ва, Т.Н. Крапошина // *Журн. акуш. и женск. болезней. Спец. выпуск.* – 1998 – С.53-54.
 20. Differentiation of condilomata acuminata from pseudocondyloma by using multiple primer pairs polymerase chain reaction / I. Lin, J. Wang, X. Wang et al // *Chung Kuo I Hsneh Ko Hsneh Guan Hsneh Pao.* – 1996. – Vol. 18, No 4. – P. 298-300.
 21. Минкина Г.Н. Кольпоскопическая диагностика папилломавирусной инфекции шейки матки / Г.Н. Минкина, Л.Б. Студеная, Р.Г. Левченко // *Журн. акуш. и женск. болезней. Спец. выпуск.* – 1998 – С. 54.
 22. Иванова И.М. Комплексная терапия субклинических проявлений папилломавирусной инфекции у женщин с патологией шейки матки / И.М. Иванова, В.Д. Лищук, Л.И. Исакова // *Журн. акуш. и женск. болезней. Спец. выпуск.* – 1998 – С. 50.
 23. Манухин И.Б. Патогенетическое обоснование комплексного лечения папилломавирусной инфекции шейки матки / И.Б. Манухин, Г.Н. Минкина, П.М. Левченко, В.Е. Гурин // *Журн. акуш. и женск. болезней. Спец. выпуск.* – 1998 – С. 53.
 24. Шнерлинг Н.В. Комплексная терапия остроконечных кондилом у женщин с бактериальным вагинозом / Н.В. Шнерлинг, Е.С. Богданова, Е.Э. Энгель, Л.М. Чукаева // *Дальневосточный вестник дерматовенерологии, дерматокосметологии и сексопатологии.* – 2007. – № 1. – С. 81-83.
 25. Васильев М.М. Современные аспекты папилломавирусной инфекции урогенитального тракта (клиника, диагностика, лечение) / М.М. Васильев, И.И. Богатырева, Л.К. Котова, А.С. Белавин // *Инфекции, передаваемые половым путем.* – 1999. – № 5. – С.20-26.
 26. Russo M.W. Side effects of therapy for chronic hepatitis C / M.W. Russo, M.W. Fried // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 124. – P. 1711-1719.
 27. Pestka S. The human interferon alpha species and receptors / S. Pestka // *Biopolymers.* – 2000. – Vol. 55. – P. 254-287.